

## T R A N S L A T I O N

## PATENT BUREAU OF JAPAN

## OFFICIAL GAZETTE FOR UNEXAMINED PATENT

Japanese Patent Application Publication Kokai: JP62-133937

Publication Date: June 17th, 1987

Number of Inventions: 1

Requested for Examination: (Not yet requested) (Total 4 pages)

International ClassIntrabureau No.

A 61 B 5/14

7916-4C

G 01 N 27/30

D-7363-2C

J-7363-2C

Title of the Invention: Percutaneous Sensor

Application No.: 60-271510 (85-271510)

Field Date: December 4, 1985

Inventors: Yoshio Watanabe

c/o Central Laboratory, Hitachi Seisakusho KK, 280 banchi,  
1-chome, Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo

Applicant: Hitachi Seisakusho KK

Patent Attorney: Katsuo Ogawa, et al.

## Specification

Title of Invention: Percutaneous Sensor

## Claims

1. A percutaneous Sensor characterized as follows;

For enzyme electrodes containing a polarography electrode to measure oxygen or hydrogen peroxide and an immobilized oxidase group enzyme, the electrodes are constructed to be able to be attached to skin and the area, at which it reacts with the materials in the perspiration oozing out being measured, of said immobilized enzyme membrane, is  $0.5 - 100 \text{ cm}^2$ . It has a collection of micro electrodes, consisting of cathodes of oxygen electrodes or anodes of hydrogen peroxide electrodes, having a reacting surface of  $1 \times 10^{-4} - 100 \text{ mm}^2$ . It has a form which scatters over the whole surface of the polarography electrode, consisting of anode, cathode, and insulator,

2. As in Claim 1, the electrodes are constructed to be able to be attached to skin, and have a skin heating unit as a diaphoresis means. They have a area, at which it reacts with the materials contained in the exuded perspiration being measured. It is composed of said immobilized enzyme membrane having an area of  $0.5 - 100 \text{ cm}^2$  and a collection of micro electrodes, consisting of anodes of oxygen electrodes or cathodes of hydrogen peroxide electrodes, having a reacting surface of  $1 \times 10^{-4} - 100 \text{ mm}^2$ . It has a form which scatters over the whole surface of the polarography electrode consisting of anode, cathode, and insulator.

3. As in Claim 1 or Claim 2, a percutaneous sensor characterized by a glucose sensor, whose enzyme electrodes consist of polarography electrodes to measure oxygen or hydrogen peroxide, immobilized glucose oxidase membrane, and reducible material removing membrane.

#### [Effective Fields of Invention]

The present invention relates to biochemical sensors. More particularly, the present invention pertained to a glucose measuring apparatus, which measures glucose in the body from the body surface non-invasively, or through the use of a percutaneous sensor which is suitable for diabetes treatments such as artificial pancreas.

#### [Background of Invention]

Conventionally, either a method by which a glucose sensor is inserted into the blood vessel, into tissue (Tokkyo Koho 59-8939, Tokkyo Koho 59-8969, Tokkyo Koho 59-14843, and Tokkyo Koho 59-14857), or a method by which a sensor is attached to blood guided out from a living body by a catheter inserted to blood vessel (Tokkyo Koho 52-135599, Tokkyo Koho 54-82885) are used to continuously measure glucose concentration in a living body. Further, intermittent glucose concentration measurements have been performed by means of a sensor after phlebotomizing. These methods are very useful methods, used to analyze glucose concentration in blood (blood sugar level) and to maintain a

normal blood sugar level of diabetes by diet treatment, exercise treatment, and insulin treatment. On the other hand, they are problematic because of infection, physical and psychological pain, loss of blood, the efficiency deterioration of a sensor by conglutination of living body compositions, and lack of information by intermittent measurements.

#### [Purpose of Invention]

The purpose of this invention is to furnish a percutaneous sensor which lessens a patient's burden by measuring his glucose concentration in his living body from the surface of the skin without penetrating the skin itself.

#### [Detailed Description of Invention]

On an empty stomach, the blood sugar level goes up in a sugar load test via mouth, and then the blood sugar level drops down as a result of insulin secreted from the pancreas. When a sugar load test via mouth was performed during perspiration, the blood sugar level and glucose concentration in the perspiration exhibited a similar pattern as in up and down variation with time, but the glucose concentration in sweat was 3/1000 of the blood sugar level. That is to say, glucose concentration of a healthy man shows 0.2 - 0.3 mg/dl during an empty stomach, going up to 0.45 mg/dl at 60 minutes after sugar loading, and returning to the level at the empty stomach two hours later. This is described in details in a paper titled "Glucose Variation in

Perspiration during Sugar Loading Test" appearing in a magazine "Diabetes", Number 11, Vol. 28 (1989).

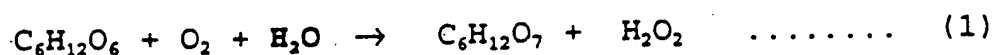
Glucose concentration in a living body can be measured percutaneously by measuring glucose concentration in perspiration. However, the glucose concentration in perspiration is extremely lower than that of blood sugar; consequently, a conventional method by which a glucose electrode attached to the surface of a living body, can not detect glucose concentration in ca. 3/1000 of blood sugar level. Therefore, the reactive surface of electrodes, namely the cathode, was set up for an oxygen electrode; the anode, for a hydrogen peroxide electrode and was widened as much as possible, while remaining attached to the surface of a living body. The electrodes, which consume materials, were installed at various places of the surface of the polarography electrode. Further, said anode and cathode were formed to scatter over the surface of the polarography electrode as a collection of microelectrodes, to reduce the noise from the dark current, which is proportional to the total area of said anode and cathode, and improve the S/N ratio.

Figure 1 shows an example of an outline of a cross-sectional view of the percutaneous glucose sensor composition and explains the percutaneous sensor action by using glucose as an example.

The percutaneous glucose sensor is composed with Platinum electrodes 1, a Silver electrode 2, Insulating material 3, Porous material 4, Immobilized glucose oxidase Membrane 5, Reductive material removing membrane 6, Electrolyte 7, a Temperature sensor

8, Heater 9, Good conductor of Heat 10, Adiabatic material 11, and Lead lines 12, 13, 14 and attached on Skin 15. Diaphoresis is promoted by means of the heating unit of Skin 15 composed Temperature Sensor 8, such as thermistors, Heater 9, Good Conductor of heat 10, and Lead lines 13 and 14, but is not needed when a whole body is perspiring by heat from exercising or a whole body heating. The perspiration oozing out is absorbed with the Porous Material 4 and returned so that new perspiration can be always kept on the surface of the glucose sensor. As a result, the variation of glucose concentration proportional to the blood sugar level can be measured with the glucose sensor and, the blood sugar level can be detected without invading the body.

The glucose sensor is composed of Platinum electrodes 1, a Silver electrode 2, Insulating material such as epoxy resin 3, Immobilized glucose oxidase membrane 5, Reducible material removing membrane 6, Electrolyte 7, and a Lead line 12. The glucose is converted into electric current by the following steps. First, the glucose ( $C_6H_{12}O_6$ ) of the perspiration contained in the porous material 4, oxygen, and water produce gluconic acid ( $C_6H_{12}O_7$ ) and hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), by the work of an enzyme, according to the following chemical reaction.

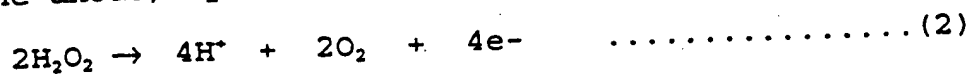


With a polarography electrode, glucose concentration can be analyzed by measuring the hydrogen peroxide emitted, or by oxygen consumed. The material removing membrane 6 removes interfering

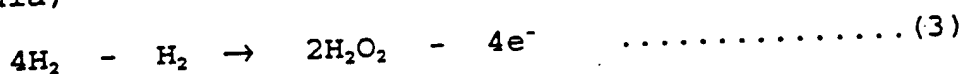
materials such as urea, ascorbic acid, etc., at the same time, passing through materials related to the measurement.

To employ the hydrogen peroxide electrode, a platinum electrode 1 is used as the anode and a silver electrode is used as the cathode, and a voltage of 0.6 ~ 0.8V is applied between two electrodes.

On the anode, hydrogen peroxide is oxidized as follows,

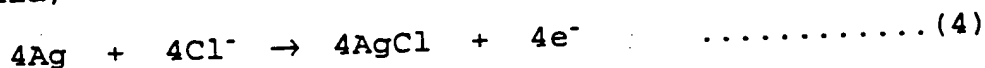


On the cathode, oxygen is reduced according to the following formula,

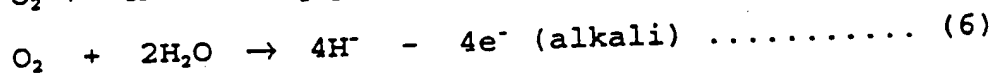
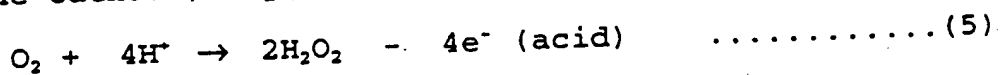


To employ the oxygen electrode, the platinum electrode 1 is used as a cathode and the silver electrode is used as an anode.

On the anode, silver is oxidized according to the following formula,



On the cathode, oxygen is reduced as follows,



Accordingly, current value proportional to glucose concentration in perspiration can be obtained by either the hydrogen peroxide type glucose sensor or the acid type glucose sensor. Further, since the variation of the oxygen partial pressure in a living body will produce an error for the acid type glucose sensor, it must be eliminated.

Also, since it is thought that the perspiration value and the

blood level of organic materials other than glucose, such as lactic acid, pyruvic acid, uric acid, etc. can vary corresponding to each other, they can be measured by the enzyme electrode percutaneously in the same way as for the glucose.

#### [Examples of Invention]

Examples of the present invention are described in detail by means of drawings. These examples are cross sections of a percutaneous sensor, according to the present invention, at the drawing S viewed from the body surface side.

Figure 2 is a cross section of a percutaneous sensor according to the present invention. The cross section indicates that Platinum electrodes 1, a Silver electrode 2, and Insulation material 3 are arranged in the electrodes of the surface of the polarography electrode and said electrode surface are surrounded with a heat insulator 11. The materials reaching to the electrodes 16 from the skin side to be consumed will be consumed with the platinum electrode 1 regardless of whether the polarography is a hydrogen peroxide type or an oxygen type. According to the present example, the S/N ratio is excellent and the objective material being measured can be converted into electric current effectively since the platinum electrodes 1 are arranged, in a large numbers, in an infinitesimal round form at the electrode face 16 and are scattered over a wide area of said electrode face 16. Figure 3 is a cross section of another example of the percutaneous sensor according to the present invention. Names of the each parts are



same as in Figure 2. Platinum electrodes 1 are scattered only inside of the silver electrode 2 in Figure 2, but the platinum electrodes 1 in Figure 3 are scattered in an infinitesimal, round form over the outside of the silver electrode 2.

For the above examples, the material of the platinum electrodes can be not only platinum but gold or iridium as well.

Furthermore, the types of biochemicals for the sensor can be organic materials other than glucose, such as lactic acid, pyruvic acid, uric acid, etc. The bio-optical sensors can be used not just one unit but multiple units, which may be accumulated and installed into one percutaneous sensor.

#### **[Effects of Invention]**

According to the present invention, since glucose in a living body can be measured with a simple method from the surface of the body non-invasively, the infections, psychological and physical pain of patients, and loss of blood can all be eliminated.

Furthermore, since blood or living body tissue do not stick to the sensor, the longevity of the sensor is very good and glucose can be measured continuously for a long period of time.

Furthermore, the blood sugar level can be maintained at normal levels by monitoring the glucose concentration constantly.

complications resulting from high blood sugar or accidents resulting from low blood sugar can be avoided. It can be also used as a sensor for blood sugar measurement equipment or artificial pancreas.

### Brief Description of Figures.

Figure 1 shows a cross section of the percutaneous glucose sensor. Figures 2 and 3 show cross sections of actual examples of polarography electrodes.

1 ... Platinum Electrode, 2 ... Silver Electrode, 3 ... Insulation Material, 4 ... Porous Material, 5 ... Immobilized glucose oxidase membrane, 6 ... Interference Material Removing Membrane, 7 ... Electrolyte, 16 ... Polarography Electrode Cross Section.

08933025-091897

Figure 1

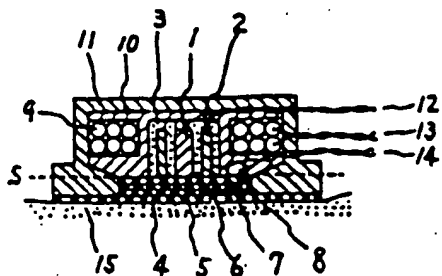


Figure 2

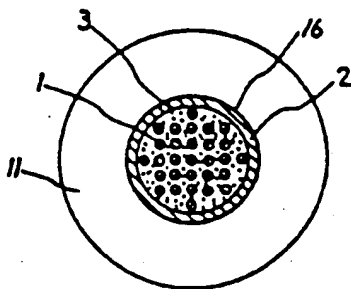
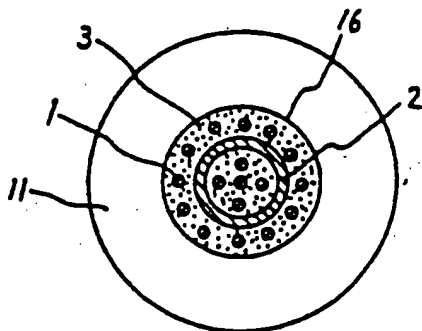


Figure 3



⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>A 61 B 5/14  
G 01 N 27/30

識別記号

3 1 0

庁内整理番号

7916-4C  
D-7363-2G  
J-7363-2G

④ 公開 昭和62年(1987)6月17日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑬ 発明の名称 経皮センサ

⑭ 特 願 昭60-271510

⑮ 出 願 昭60(1985)12月4日

⑯ 発 明 者 渡 辺 吉 雄 国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中  
央研究所内

⑰ 出 願 人 株式会社日立製作所 東京都千代田区神田駿河台4丁目6番地

⑱ 代 理 人 弁理士 小川 勝男 外2名

## 明 細 書

発明の名称 経皮センサ

## 特許請求の範囲

1. 酸素あるいは過酸化水素を測定するポーラログラフ電極とオキシダーゼ系の固定化酵素を含む酵素電極において、該電極が皮膚に装着できるような構造を有し没出する汗に含まれる測定対象物質と反応する前記固定化酵素膜の面積が $0.5 \sim 100 \text{ cm}^2$ であり酸素電極の陰極あるいは過酸化水素電極の陽極を $1 \times 10^{-4} \sim 100 \text{ mm}^2$ の反応面を持つ微小電極の集合として陽極、陰極、絶縁物質から成るポーラログラフ電極面全体に分散するような形状としたことを特徴とする経皮センサ。

2. 特許請求の範囲第1項において、該電極が皮膚に装着できるような構造を有し発汗の手段として皮膚を加温する加温機構を有し没出する汗に含まれる測定対象物質と反応する前記固定化酵素膜の面積が $0.5 \sim 100 \text{ cm}^2$ であり、酸素電極の陰極あるいは過酸化水素電極の陽極を $1 \times 10^{-4} \sim 100 \text{ mm}^2$ の反応面を持つ微小電極の集合として、

陽極、陰極、絶縁物質から成るポーラログラフ電極面全体に分散するような形状としたことを特徴とする経皮センサ。

3. 特許請求の範囲第1項ないし第2項において、酵素電極が酸素あるいは過酸化水素を測定するポーラログラフ電極、固定化グルコースオキシダーゼ膜、還元性物質除去膜で構成されたグルコースセンサであることを特徴とする経皮センサ。

## 発明の詳細な説明

## 〔発明の利用分野〕

本発明は生化学センサにかかわり、特に生体内グルコースを無侵襲に体表面から測定するグルコース測定装置、あるいは人工臓腑などの糖尿病治療に好適な経皮センサに関するものである。

## 〔発明の背景〕

従来の生体内グルコース濃度の連続測定では、グルコースセンサを血管内あるいは組織内に挿入する(特開昭58-8939号公報、特開昭59-8969号公報、特開昭59-14843号公報、特開昭59-14857号公報)か、血管内へ挿入したカテーテルから体

外へ導いた血液にセンサを接する(特開昭52-135599号公報, 特開昭54-82885号公報)かの方法がとられていた。また、間欠的なグルコース濃度の測定は、採血後センサで測定している。これらの方法は、血液中のグルコース濃度(血糖値)を知り、糖尿病患者の血糖値を食事療法、運動療法、インシュリン療法により正常値に保つのに有効な方法である。しかし、他方で、感染、精神的および肉体的苦痛、失血、生体成分付着によるセンサの性能劣化、間欠的測定による情報不足などの問題がある。

血中ガス分圧については、体表面から無侵襲、すなわち経皮的に測定できる(特開昭50-141186号公報, 特開昭53-137590号公報, 特開昭54-60788号公報など)。しかし、これらの経皮的測定法は対象が酸素や炭素ガスなどのガスのみという問題がある。

#### (発明の目的)

本発明の目的は、体内のグルコース濃度を体表面から無侵襲に測定することにより、測定時に患

者に与える負担を少なくするような経皮センサを提供することにある。

#### (発明の概要)

空腹時に経口糖負荷試験を行うと血糖値が上昇し、その後、膵臓から分泌されるインシュリンの作用で血糖値は低下する。発汗時に経口糖負荷試験を行ったところ、肘静脈の血糖値と汗のグルコース濃度は上昇・下降ともに類似の経時変化を示したが、汗のグルコース濃度は血糖値の約千分の3の値であつた。すなわち、汗のグルコースは健康人では、空腹時に0.2~0.3 m/dl、糖負荷60分後で0.45 mg/dlに上昇し、2時間後にほぼ空腹時の値に回復している。これは「糖負荷試験時の汗のグルコース変化」と題し、雑誌「糖尿病」第28巻第11号(1985)に掲載の波辺の論文に詳しい。

汗のグルコース濃度を測定すれば、体内のグルコース濃度を経皮的に測定できるが、汗のグルコース濃度は血糖と比べると極めて低い。従つて、従来のグルコース電極を体表面に装着できるよう

にするだけでは、血糖値の約千分の3のグルコース濃度を検出できない。そこで、発汗により排出されるグルコースを広範囲にわたつて採取し、高効率に電流に変換するために、電極の反応面を体表面に装着できる範囲内でできる限り広面積化し、かつポーラログラフ電極面の各所に物質を消費する電極、すなわち酸素電極では陰極、過酸化水素電極では陽極を設置した。また、前記の陰極あるいは陽極の総面積に比例する暗電流による雑音を少なくし、S/N比を向上するために、前記の陰極あるいは陽極を微小電極の集合としてポーラログラフ電極面に分散して形成した。

第1図は経皮グルコースセンサの構成を示す概略断面図の一例であるが、グルコースを例にとつて経皮センサの動作を説明する。経皮グルコースセンサは白金電極1、銀電極2、絶縁物質3、多孔質物質4、固定化グルコースオキシダーゼ膜5、還元性物質除去膜6、電極液7、温度センサ8、ヒータ9、熱の良導体10、断熱材11、リード線12、13、14から構成され、皮膚15の上

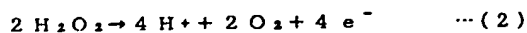
に装着される。サーミスタなどの温度センサ8、ヒータ9、熱の良導体10、リード線13と14は皮膚15の加温機構を構成して発汗を生じさせるが、全身加温や運動などによる全身の温熱性発汗時にはこれらは不要である。浸出する汗を多孔質物質4に吸収・還流させ、常に新しい汗をグルコースセンサ表面に維持することができる。この結果、血糖値と対応して変化する汗のグルコース濃度を体表面上のグルコースセンサで測定し、無侵襲に血糖値を知ることができる。

このグルコースセンサは白金電極1、銀電極2、エポキシ樹脂などの絶縁物質3、固定化グルコースオキシダーゼ膜5、還元性物質除去膜6、電極液7、リード線12から成るが、以下の手順によりグルコースが電流に変換される。まず、多孔質物質4に含有される汗のグルコース( $C_6H_{12}O_6$ )、酸素、水は固定化グルコースオキシダーゼ膜5の中で、酵素の働きで、次の化学反応により、グルコン酸( $C_6H_{12}O_7$ )と過酸化水素( $H_2O_2$ )を生ずる。

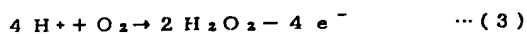


ポーラログラフ電極では、発生する過酸化水素が、消費される酸素を測定することでグルコース濃度を知ることができる。妨害物質除去膜6は尿素、アスコルビン酸などの妨害物質を除去する反面、測定対象となる物質を通す。

過酸化水素電極として働かせるには、白金電極1を陽極とし、銀電極2を陰極として、両極間に0.6~0.8Vの電圧を印加する。陽極上では、過酸化水素が次式により酸化され、



となり、陰極上では、酸素が次式により還元され、

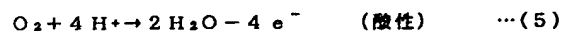


となる。

酸素電極として動作させるには、白金電極1を陰極、銀電極2を陽極として、陽極上では、銀が次式により酸化され、



となり、陰極上では、酸素が次式により還元され、



面16に皮膚側から到達した消費される物質は、ポーラログラフ電極が過酸化水素型であろうが、酸素型であろうが、白金電極1で消費される。本実施例では、白金電極1を微小な円形として電極面16に多数配列し、かつ電極面16の広範囲に分散させているため、S/N比もよく高効率に測定対象物質を電流に変換できる。

第3図は本発明による経皮センサの断面図の他の例である。各部の名称は第2図と同じである。第2図では銀電極2の内側のみに、白金電極1を分散させたが、本実施例では、銀電極2の外側にも白金電極1を微小な円形で分散させている。

以上の実施例において、白金電極1の材質は白金に限らず、金、イリジウムでも可能である。また、生化学センサの種類もグルコース以外の有機物、すなわち乳酸、ピルビン酸、尿酸などを測定対象とするものでもよく、さらに生光学センサの数も1個のみならず複数個を集積化して一つの経皮センサに内蔵することもできる。

〔発明の効果〕



となる。

これにより、過酸化水素型のグルコースセンサでも、酸素型のグルコースセンサでも、汗のグルコース濃度に比例した電流値が得られる。なお、酸素型のグルコースセンサでは、生体内の酸素分圧の変動が誤差を与えるので、これを除去する必要はある。

また、グルコース以外の有機物、すなわち乳酸、ピルビン酸、尿酸なども汗の値と血液の値が対応して変化することが考えられるため、グルコースと同様に酸素電極により経皮的に測定できよう。〔発明の実施例〕

以下、本発明の実施例を図面に基いて詳説するが、これらの実施例は第1図の面Sでの経皮センサの断面を体表面側から見たものである。

第2図は本発明による経皮センサの断面図である。この断面は白金電極1、銀電極2、絶縁物質3がポーラログラフ電極面16に配置され、該電極面16の周辺を断熱材11が囲んでいる。電極

本発明によれば、簡便な方法により体内のグルコース濃度を体表面から無侵襲に測定できるので、感染、患者の精神的・肉体的苦痛、失血を除くことができ、また、センサに血液や組織の生体成分が付着しないので性能劣化が少なく、長期に亘りグルコースを安定に測定できる。また、グルコース濃度を常に知ることにより血糖値を生理的に正常な値に保てるので、高血糖による合併症や低血糖の事故を防ぐことができ、血糖測定装置や人工膵臓のセンサとして利用できる。

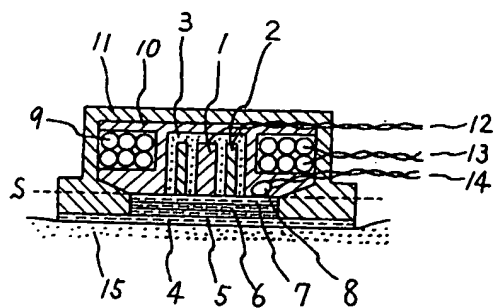
図面の簡単な説明

第1図は経皮グルコースセンサの構成を示す概略断面図、第2図、第3図は本発明による経皮センサの実施例を示すポーラログラフ電極の断面図である。

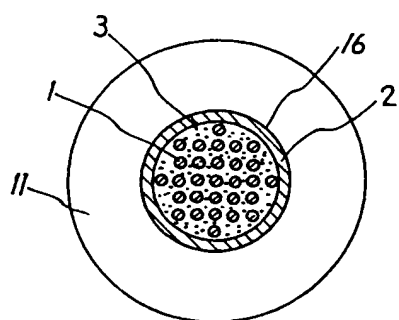
1…白金電極、2…銀電極、3…絶縁物質、4…多孔質物質、5…固定化グルコースオキシダーゼ膜、6…妨害物質除去膜、7…電解液、16…ポーラログラフ電極面。

代理人 弁理士 小川勝男

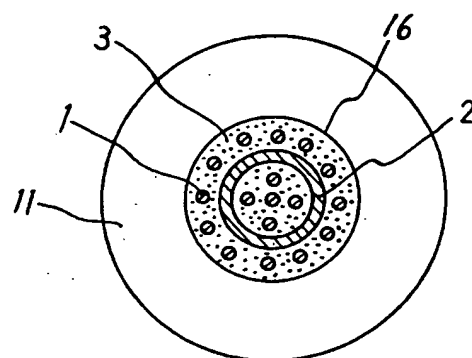
第 1 図



第 2 図



第 3 図



Requested Patent: JP62133937A

Title: PERCATANEOUS SENSOR ;

Abstracted Patent: JP62133937 ;

Publication Date: 1987-06-17 ;

Inventor(s): WATANABE YOSHIO ;

Applicant(s): HITACHI LTD ;

Application Number: JP19850271510 19851204 ;

Priority Number(s): JP19850271510 19851204 ;

IPC Classification: A61B5/14 ; G01N27/30 ;

Equivalents:

ABSTRACT: